Der Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Hypophyse, Schilddrüse und Ovar der adrenopriven Ratte

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Bruno Kürten

Saarbrücken

1973

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der
Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. P. Falk

Der Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Hypophyse, Schilddrüse und Ovar der adrenopriven Ratte

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von

Bruno Kürten

geb. am 19. 3. 1939 in Zweibrücken

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Comsa

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündlicher Prüfungstermin : 4. April 1973

Einleitung: Folgen der Sympathektomie auf Hypophyse und endokrine Drüsen

Methodik:

I. Operationen:
   A. einseitige cervicale Sympathektomie
   B. beidseitige Adrenalektomie
   C. Sympathektomie und Adrenalektomie

II. Radiojodaufnahme der Schilddrüse

III. Histologie: Hypophyse
Ovar

Ergebnisse:

I. Allgemeinzustand und Mortalität der Tiere
II. Folgen der Adrenalektomie auf Hypophyse, Schilddrüse und Ovar
   1. ohne NaCl-Substitution
   2. mit NaCl-Substitution
III. Folgen der Sympathektomie
IV. Einwirkung der Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie

Diskussion:

I. Folgen der Adrenalektomie bei NaCl-Substitution
II. Einwirkung der rechtsseitigen Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie bei NaCl-Substitution
III. Folgen der Adrenalektomie ohne NaCl-Substitution
Signifikanz der großen chromophoben Zellen
Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse-Nebennieren-Hypophyse-Gonaden

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

E I N L E I T U N G

Die Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die endokrinen Organe und auf die Hypophyse der Ratte wurden von COMSA, JUNG und COMSA, PIROTH und COMSA sowie OBERHAUSEN und COMSA ausführlich erforscht und beschrieben.

Als Folge der rechtsseitigen cervicalen Sympathektomie zeigte sich:

a) eine intensive Anregung der Schilddrüse, die sich im histologischen Bild äußerte (9,40). Sie war bei der Ratte bis etwa zum 6. Tag nach der Sympathektomie bilateral; später entwickelte sich eine Asymmetrie zwischen der rechten Drüse, die angeregt bleibt, und der linken Drüse, die ein Ruhebild zeigt. Parallel dazu schwand der Thyreoglobingehalt der Schilddrüse (6) und das proteingebundene Jod im Serum stieg an (9). Der Einfluß dieser Anregung der Schilddrüse auf den respiratorischen Stoffwechsel ist kaum (3,21) oder gar nicht meßbar (32,33). Wir werden später eine Deutung dieser Divergenz versuchen.

b) Die Nebenniere zeigt eine ähnliche Entwicklung: kurzfristig beidseitige Anregung, die nur rechts langfristig anhält.

c) Der Ovarialzyklus wurde kürzer. Das histologische Bild läßt keine Asymmetrie erkennen (25).

Zum Mechanismus dieser Vorgänge konnte mitgeteilt werden:

I. Bei hypophysektomierten Ratten hat die einseitige cervicale Sympathektomie keine Folgen auf die Schilddrüse und die Nebennieren (9,35).

II. In adäquater Dosierung bewirkt bei hypophysektomierten und rechts-sympathektomierten Ratten Thyreotropin Anregung der rechten Schilddrüse ohne Einfluß auf die linke (Jodaufnahme, Histologie) (35).

III. Wurden die rechte und die linke Schilddrüse ähnlich operierter Ratten in Gegenwart von Thyreotropin (in abgestufter Dosierung) und ^{131}J inkubiert, so stieg die ^{131}J-Aufnahme in Abhängigkeit von der Thyreotropinkonzentration rechts und links gleich an (35).

IV. In vivo konnte bei ähnlich operierten Tieren eine Anregung der Nebennieren nach Corticotropingabe beobachtet werden. Nach Injektion abgestufter Mengen Corticotropin verhielt sich die Nebenniere hypophysektomierter und rechts-sympathektomierter Ratten ähnlich der Schilddrüse nach Thyreotropininjektion. Es konnte eine Größenordnung der Corticotropindosis abgegrenzt werden, die nur die rechte Nebenniere anregt (9).
Der entsprechende Versuch in vitro fehlt.

Nach Ansicht der Autoren ist diese Anregung also nicht Äußerung eines Einflusses der Sympathektomie auf das Parenchym der Drüsen. Man kann sich einen vasculären Mechanismus vorstellen. Cervicale Sympathektomie bewirkt Vasodilatation in der ganzen entsprechenden Körperhälfte. Dadurch wird pro Zeiteinheit der sympathektomierten Drüse mehr Blut und damit mehr Hormon zugeführt.

Die Auswirkungen auf die Hypophyse wurden von PIROTH und COMSA beschrieben (36, 37). Sie deuten die dabei beobachteten Veränderungen im histologischen Bild als Äußerung einer Entladung der Hormonreserven der Hypophyse. Die Anregung der Hypophyse ist wahrscheinlich durch ein übergeordnetes Organ bedingt (Hypothalamus?), da die Hypophyse die einzige Drüse ist, bei der die Folgen der der einseitigen cervicalen Sympathektomie symmetrisch sind.

Die Wechselbeziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und seinen Effektoren nach Sympathektomie wurden weiterhin untersucht von KÜRTEN, KRÄMER und SCHÄFER (29, 42). Es wurde geprüft, wie die Extirpation einer bestimmten Drüse die Folgen der Sympathektomie auf die verbleibenden Drüsen verändert.

Wir beschreiben den Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Hypophyse, Schilddrüse und Ovar bei adrenopriven Ratten.

M E T H O D I K

Es wurden weibliche weiße Ratten vom WISTAR-COMMENTRY-Stamm verwendet. Die Tiere wurden seit 1954 consanguin gezüchtet. Sie wurden in einem nicht klimatisierten Raum bei Temperaturen von 20 bis 22 °C gehalten.
Insgesamt wurden 80 Ratten im Alter von 45 bis 50 Tagen wie folgt operiert:

1. Einseitige cervicale Sympathektomie (16 Tiere)
2. Gleichzeitige Entfernung beider Nebennieren (32 Tiere)
3. Einseitige cervicale Sympathektomie und Entfernung beider Nebennieren am darauffolgenden Tag (32 Tiere)

Je 16 Tiere der Gruppe 2 und 3 erhielten 0,15 M Kochsalzlösung ad libidum zu trinken.

I. OPERATIONEN

Durchführung aller Operationen in Äthertropfnarkose.
Die Tiere wurden am Ende der jeweiligen Versuchszeit mit Chloroform getötet.

A. Sympathektomie

Der Sympathicus verläuft bei der Ratte in seinem cervicalen Teil vom caudalen Pol des Ganglion cervicale superior abwärts innerhalb der Scheide des N. vagus (unveröffentlichte Mitteilung von E. WINCKLER).
Es wird das Ganglion cervicale superior aufgesucht, nach Incision der Haut und der Fascie auf der Mittellinie von der Spitze der Kinnlade bis zum Manubrium sterni. Die

Speicheldrüsen werden sichtbar; dieso werden auf der Mittellinie stumpf getrennt und so die Infrahyoidalmuskulatur freigelegt, die zur Seite gezogen wird. Die Trachea wird sichtbar, medial vom M. sternohyoideus und lateral vom M. omohyoideus bedeckt. Zwischen diesen beiden Muskeln wird eingegangen. Dabei umfaßt ein Wundhaken die rechte Speicheldrüse, die Fascie und den M. omohyoideus. Ein zweiter Haken umfaßt den M. sternohyoideus und die Trachea etwas unterhalb vom Larynx. Beide Haken werden auseinandergezogen und zwar so, daß sie kopfwärts einen Winkel von ca. 150 ° miteinander bilden. Die A. carotis wird sichtbar und bis zur Gabelung stumpf freipräpariert. Mit einer gebogenen anatomischen Pinzette wird die Carotisgabel vorsichtig lateralwärts gezogen. Das Ganglion cervicale superior wird jetzt sichtbar. Es wird mit einer chirurgischen Pinzette vorsichtig gefaßt und mit einem leichten Ruck von seinen cranialen Verbindungen gelöst. Dabei wird das Ganglion gleichzeitig caudalwärts etwas aus der Vagusscheide herausgezogen. Auf der Höhe der A. subclacia wird der Grenzstrang durchschnitten. Anschließend einfache Hautnaht. Die Heilung erfolgte stets primär.
Als Zeichen der gelungenen Operation sinkt sicher sofort das Auge auf der entsprechenden Seite ein. Wir operierten immer rechts.

B. Beidseitige Adrenalektomie

a) linksseitig

Hautschnitt entlang der letzten Rippe, dorsal bis zur Mittellinie (ca. 2 cm). Die Muskeln wurden von der letzten Rippe desinseriert. Ein Wundhaken zieht cranialwärts. Mit einer feinen chirurgischen Pinzette wird in das Peritoneum eingegangen und Milz und Magen lateralwärts verschoben; dadurch wird der proximale Pol der Niere und die Nebenniere freigelegt. Letztere wird mit einer ganz feinen chirurgischen Pinzette gefaßt, abgeklemmt und abgebunden. Es wird besonders darauf geachtet, daß die Kapsel der Drüse nicht

reißt.

b) rechtsseitig

Die rechtsseitige Adrenalektomie wird durch die Gegenwart der Leber erschwert. Durch Einsetzen eines Wundhakens, der cranialwärts parallel zur Wirbelsäule zieht, werden Nieren und Nebennieren sichtbar. Der weitere Operationsverlauf erfolgt wie auf der linken Seite.
Abschließende Muskel- und Hautnaht.

C. Sympathektomie und 24 Stunden später Adrenalektomie

Durchführung der Operationen wie bereits oben beschrieben.

In abgestuften Intervallen nach der Operation wurden untersucht:

1. ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse
2. Histologie der Hypophyse, der Schilddrüse und des Ovars

II. RADIOJODAUFNAHME DER SCHILDDRÜSE

Am 1., 2., 4. und 6. Tag nach der Adrenalektomie (d. h. am 2., 3., 5., und 7. Tag nach der Sympathektomie) wurden jeweils vier Tieren zwei Stunden vor der Autopsie 0,1 µCi trägerfreies ^{131}J Na in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Die Schilddrüsen wurden in 1 ml einer 10 %igen Formalinlösung fixiert. Im Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes wurden die Impulsraten der Schilddrüse mittels eines Bohrlochkristallzählers gemessen. Die Impulsrate ist ein Maß für die Aufnahme von ^{131}J in der Schilddrüse. Sie entsprach bei den nicht operierten Kontrolltieren rechts 389 $\pm$ 48, links 400 $\pm$ 71 Impulse pro Minute und Milligramm Schilddrüsengewicht.
Nach der Messung wurden die Schilddrüsen in BOUIN'scher Lösung fixiert und zur histologischen Untersuchung wei-

terbehandelt.

III. HISTOLOGIE

Nach der Autopsie wurden die histologisch zu untersuchenden Organe fixiert, in Paraffin eingebettet und Serienschnitte von 6 µ Stärke angefertigt.
Schilddrüse und Ovar wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, die Hypophyse nach der Färbemethode von HERLANT.
Da diese Färbemethode unseres Wissens in Deutschland wenig bekannt ist, wird sie beschrieben:

Reagenzien:

I.	Erythrosin 5 % in H_2O	
II.a)	Alizarin, sauer	0,5
	Aluminiumsulfat	10,0
	H_2O	ad 100,0
	Unter Anwärmen auflösen, 5 Minuten sieden lassen, abkühlen, filtrieren.	
II.b)	Anilinblau	0,5
	Orange G	2,0
	H_2O	ad 100,0
III.	Phosphormolybdänsäure	5,0
	H_2O	ad 100,0

Zur Färbung II a und II b zu gleichen Teilen mischen.

Ausführung:

Nach Wässerung der Schnitte werden diese 5 bis 10 Minuten in Farbstoff I gelegt und anschließend die Objektträger in Wasser gespült. Anschließend Einlegen der Schnitte für 10 bis 20 Minuten in das Gemisch von II a und II b; Differenzieren mit Phosphormolybdänsäure bis der Vorderlappen braun, der Hinterlappen blau erscheint. Schnell und gründlich in Wasser spülen, mit reichlich absolutem Alkohol übergießen. In Toluolbädern spülen und montieren.
Aus der Tabelle 1 (Histologie der Hypophyse) ist zu ersehen, wie sich nach HERLANT die einzelnen Zelltypen darstellen.

Tabelle 1

Histologie der Hypophyse

Zelltyp	Farbe	Topographie	Funktionelle Zuordnung
α	gelb	als Saum am ganzen Rand	Wachstumshormon
ß	hellblau	in der Mitte der Seitenlappen	Follikelstimul. Hormon
γ	braun-violett	hauptsächlich im Isthmus	Luteinisierendes Hormon
δ	dunkelblau	in der Nähe des Zwischenlappens; hauptsächlich in Nähe der Kapillaren	Thyreotropes Hormon
große chromophobe	hellgrau-violett mit feinen roten Granula	mehr oder weniger wie einzelne wie	siehe Seite 18 Corticotropes Hormon
ε	rot	nur bei trächtigen und laktierenden Tieren	Prolactin

Histologie des Ovars

Das Ovar der Ratte ist mit Gelbkörpern aller Reifegrade übersät. Es wurde versucht, in Schnitten gleicher Ebene die Anzahl der frischen Gelbkörper zu zählen. Es wurde aus jeder Serie der Schnitt gewählt, in dem die a. ovarica getroffen war.

Die adrenopriven Tiere (zusätzlich sympathektomiert oder nicht) wurden in Gruppen von vier Tieren jeweils 1, 2, 4 und 6 Tage nach der Adrenalektomie untersucht. Die (zur Kontrolle) nur sympathektomierten Tiere wurden demgemäß 2, 3, 5 und 7 Tage nach der Operation untersucht.

E R G E B N I S S E

I. Allgemeinzustand und Mortalität

Folgen der Sympathektomie sind im Allgemeinzustand der Ratten nicht zu erkennen. Die Tiere bleiben unbegrenzt gesund, was schon COMSA beobachtet hat.
Die Folgen der Adrenalektomie sind klassisch:
Nach einer Latenzzeit von 1 bis 14 Tagen werden die Tiere kraftlos, schlaff. Sie zittern konstant, das Fell ist gesträubt. Sie fühlen sich wie ausgetrocknet an. Nach Auftreten der ersten Symptome überleben die Tiere 24 bis 48 Stunden. Ratten aus unserem Stamm gehen ohne Ausnahme an den Folgen der Adrenalektomie ein.
Bei sympathektomierten adrenopriven Ratten entwickelt sich dasselbe klassische adrenoprive Syndrom.
Die Mortalität der nur adrenalektomierten und der sympathektomierten adrenopriven Tiere ist diesselbe (siehe Tabelle 2). Klassisch ist ebenfalls, daß adrenoprive Ratten bei guter Gesundheit bleiben, wenn sie NaCl-Lösung zu trinken bekommen.
Sie trinken davon spontan sehr viel.
Diese Beobachtung erklärt die zeitliche Begrenzung unserer Versuche. Die meisten adrenopriven Tiere, sympathektomiert oder nicht, gehen zwischen dem 6. und 8. Tag nach der Operation ein. Längere Versuche könnten nur mit Tieren gemacht werden, die NaCl bekommen, für die dann die Kontrollen fehlen würden.

Für die Beschreibung der Hypophyse, der Schilddrüse und des Ovars haben wir unsere Befunde wie folgt gruppiert:

II. Folgen der Adrenalektomie
   1. ohne NaCl-Substitution
   2. mit NaCl-Substitution

III. Folgen der Sympathektomie

IV. Einwirkung der Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie

Tabelle 2

Anzahl der überlebenden Tiere nach beidseitiger Adrenalektomie

Tage nach der Operation	Adrenalektomie		Sympathektomie und Adrenalektomie	
	♂	♀	♂	♀
0	12	12	12	12
1	12	12	12	12
2	12	12	12	12
3	12	12	11	12
4	12	12	8	12
5	11	12	8	11
6	9	11	6	11
7	6	9	4	10
8	4	4	1	7
9	4	3	0	4
10	4	3	-	2
11	4	3	-	1
12	3	1	-	0
13	2	0	-	-
14	1	-	-	-
15	0	-	-	-
16	-	-	-	-

II. Folgen der Adrenalektomie

1. ohne NaCl-Substitution

a) in der Hypophyse sehen wir Veränderungen

α) im quantitativen Verhältnis der verschiedenen Zelltypen zueinander

ß) im Aussehen der einzelnen Zellen

zu α)

An Zahl sind bei adrenopriven Tieren vor allem die großen Chromophoben vermehrt. Ebenfalls vermehrt sind die -Zellen. ß-Zellen sind selten. γ-Zellen sind fast nicht zu erkennen. Diese Veränderungen treten frühzeitig, schon 24 Stunden nach der Adrenalektomie auf. Sie sind am augenscheinlichsten am 4. Tag nach der Adrenalektomie und sind am 6. Tag wieder in Rückbildung begriffen.

zu ß)

Die wesentliche Veränderung im Aussehen der einzelnen Zellen ist die Vakuolisierung. Sie kann extrem sein. Die Zelle scheint dabei fast ausschließlich aus Vakuolen zu bestehen. Das Zytoplasma ist reduziert auf einen schmalen Saum unter der Zellmembran; einen schmalen Saum, der den Kern umgibt, feine Expansionen, die diese zwei Säume verbinden. Diese Zellen entsprechen den "Radspeichenzellen" (FONTAINE, 21) oder den "Gänseblümchenzellen" (DHOM, 16). Allgemein wurde dieses Bild interpretiert als Äußerung der Entladung der Zelle durch eine schlagartig gesteigerte Sekretion. Nach Adrenalektomie treten diese Zellen sehr früh auf, schon 24 Stunden nach der Operation sieht man einzelne "Gänseblümchenzellen". Die Zahl nimmt in den folgenden 2 Tagen noch zu, mit einem Maximum 4 Tage nach der Operation. (Tage nach der Operation scheinen sie wieder relativ vermindert.)
Große Chromophobe, α-Zellen und δ-Zellen entwickeln sich zu "Gänseblümchenzellen". Es sind nicht alle Zellen von dieser Veränderung betroffen; die verbleibenden Zellen

sind aber vergrößert und färben sich blaß.

b) Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist verringert. Es fällt aber auf, daß die mittlere Abweichung ansteigt. Das scheint mit dem Allgemeinzustand der einzelnen Tiere zusammenzuhängen. Extrem niedrig war die ^{131}J-Aufnahme (weniger als 100 Impulse pro mg/min) bei Tieren, die sub finem untersucht wurden (Tabelle 3).
Wir kommen auf diesen Punkt noch zurück.

c) Am Ovar zeigen sich in der Granulosa der wachsenden Follikel Mitosen und Pyknosen. In einzelnen Follikeln ist das Lumen mehr oder weniger von Thecazellen ausgefüllt, ohne Follikelsprung. Das Ei in diesen Follikeln ist noch zu erkennen, wenn auch lysiert. Es haben sich also falsche Gelbkörper gebildet. Die Follikel befinden sich also in verschiedenen Phasen der Atresie. Das sind Degenereszenzbilder, die immer bei Tieren in schlechtem Allgemeinzustand auftreten.

2. Folgen der Adrenalektomie mit NaCl-Substitution

a) Am Tag nach der Operation unterscheidet sich die Hypophyse nur wenig von der Hypophyse der Tiere, die kein NaCl bekommen haben. Die großen Chromophoben sind vermehrt und viele von ihnen entwickeln sich zu "Gänseblümchenzellen". Diese Veränderung bleibt während der ganzen Beobachtungszeit bestehen. Die δ-Zellen entwickeln sich während der Beobachtungszeit verschieden. Einen Tag nach der Operation färben sie sich blaß und einzelne von ihnen entwickeln sich zu "Gänseblümchenzellen". In längeren Versuchen zeigen sich auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen δ-Zellen. Schon zwei Tage nach der Operation sind einige unter ihnen ausgesprochen dunkel gefärbt, 6 Tage nach der Operation sind alle δ-Zellen von diesem Aussehen (siehe Diskussion).

b) Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist gesteigert (Tabelle 3).

c) Das Ovar dieser Tiere ist normal. Es finden sich keine falschen Gelbkörper.

Tabelle 3

Radiojodgehalt der Schilddrüse
(Impulse pro Minute und pro mg Gewicht)
Mittelwerte aus vier Einzelbestimmungen ± mittlerer Abweichung

Operation	Drüse	Tage nach der Operation			
		1	2	4	6
Cervicale Sympathektomie rechts	rechts	769±112	773± 11	797± 11	708± 76
	links	567±100	550± 77	559± 50	487± 74
Sympathektomie und Adrenalektomie bei NaCl-Substitution	rechts	684±142	1046±173	556±168	406±148
	links	483± 53	736± 86	488±147	339±249
Adrenalektomie bei NaCl-Substitution	rechts	669±134	669±131	510± 50	367± 42
	links	560± 50	670±169	515± 50	382± 55
Sympathektomie und Adrenalektomie ohne NaCl-Substitution	rechts	228± 79	229± 98	276±180	1059 x 870 473 145
	links	183±100	154± 66	276±180	816 x 566 107 420
Adrenalektomie ohne NaCl-Substitution	rechts	170± 66	328± 35	254±114	242± 38
	links	164± 81	332± 85	254±114	248± 35
Normale Ratten	rechts	389± 48			
	links	400± 71			

Die mit einem x markierten Bestimmungen ergaben keinen gültigen Mittelwert. Wir ziehen es deshalb vor, die Einzelergebnisse anzuführen.

III. Folgen der Sympathektomie

Die Veränderung im Aussehen der Adenohypophyse nach alleiniger einseitiger cervicaler Sympathektomie ist das Auftreten der "Gänseblümchenzellen", die sich aus α, ß und δ-Zellen entwickeln. Zeitlich treten diese Veränderungen zwischen dem 2. und 5. Tag nach der Operation auf; am 7. Tag sind nur noch vereinzelt "Gänseblümchenzellen" zu finden.
Diese Veränderungen im histologischen Bild werden als Äußerung einer Entleerung der Hormonreserven der Hypophyse gedeutet (21, 22).
An der Schilddrüse beobachteten wir als Zeichen der Anregung nach einseitiger cervicaler Sympathektomie eine gesteigerte ^{131}J-Aufnahme, die am 2. Tag nach der Operation signifikant größer war, als bei nur adrenalektomierten Tieren.
Es bestand eine Rechs-Linksasymmetrie, die ab dem 6. Tag erst signifikant war.
Das Ovar bietet histologisch ein völlig normales Bild; auch besteht keine Rechts-Linksasymmetrie.

IV. Einwirkung der Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie

a) mit NaCl-Therapie

Wie nach der alleinigen Adrenalektomie kommt es nach Sympathektomie und Adrenalektomie in der Hypophyse zum Auftreten von "Gänseblümchenzellen" und Vermehrung der großen Chromophoben. Diese Veränderung bleibt während der gesamten Beobachtungszeit bestehen.
In der Schilddrüse erscheint nach Sympathektomie und Adrenalektomie eine verstärkte Anregung im Vergleich zur alleinigen Adrenalektomie. Zusätzlich entwickelt sich eine Rechts-Linksasymmetrie (siehe Tabelle 3).
Das Ovar zeigte keine signifikanten Veränderungen.

b) Nach Sympathektomie und Adrenalektomie ohne NaCl-Substi-

tution sahen wir in allen Punkten das gleiche Bild wie nach alleiniger Adrenalektomie.

D I S K U S S I O N

Allgemeinzustand und Mortalität

Wir erinnern an unsere oben formulierte Folgerung: Cervicale Sympathektomie hat auf den Allgemeinzustand der Ratten keine sichtbaren Folgen.
Die Folgen der Adrenalektomie, die wir gesehen haben, entsprechen der klassischen Beschreibung. Sie sind bei Ratten aus unserem Stamm konstant tödlich. Cervicale Sympathektomie hat auf den Verlauf des adrenopriven Zustandes keinen Einfluß. NaCl-Lösung verhütet konstant die adrenopriven Störungen, auch bei zusätzlich sympathektomierten Tieren.

I. Folgen der Adrenalektomie mit NaCl-Zufuhr

a) in der Hypophyse sahen wir:
die Vermehrung der großen Chromophoben
die Veränderung einzelner großer Chromophoben und δ-Zellen zu "Gänseblümchenzellen"

b) die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist gesteigert

II. Einwirkung der rechtsseitigen Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie bei NaCl-behandelten Ratten

a) in der Hypophyse bilden sich "Gänseblümchenzellen" aus δ-Zellen und großen Chromophoben (wie nach Adrenalektomie) und ∝-Zellen (für die Sympathektomie charakteristisch). Die großen Chromophoben sind vermehrt.

b) Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist gesteigert, am 2. Tag nach der Operation signifikant mehr als nach alleiniger Adrenalektomie. Symmetrie besteht zwischen rechts und links. Die Folgen der Sympath-

ektomie und Adrenalektomie summieren sich anscheinend.

c) Im histologischen Bild des Ovars sahen wir keine signifikanten Veränderungen.

III. Folgen der Adrenalektomie ohne NaCl-Zufuhr

a) Die Hypophyse zeigt bei Tieren in gutem Allgemeinzustand dasselbe Bild wie bei NaCl-behandelten Tieren. Bei Tieren, die (dem Aussehen nach) sub finem untersucht wurden, sind alle Zellen der Hypophyse auffallend schwach gefärbt; die Hypophyse scheint nur aus Chromophoben zu bestehen.

b) Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist erniedrigt.

c) Im Ovar fallen die zahlreichen atretischen Follikel auf. Sie sind in allen Stadien der Atresie zu sehen, angefangen von Mitosen und Pyknosen in der Granulosa bis zur Ausbildung von falschen Gelbkörpern.

Die Einwirkung der Sympathektomie auf die Folgen der Adrenalektomie ohne NaCl-Therapie ist uneinheitlich.

a) Das Bild der Hypophyse entspricht bei Tieren in gutem Allgemeinzustand dem der mit NaCl-behandelten Tiere. Bei verfallenen Tieren sind keine Auswirkungen der Sympathektomie zu erkennen.

b) Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist gesteigert bei Tieren in gutem Allgemeinzustand, extrem erniedrigt bei verfallenen Tieren (6Tage nach der Operation können keine gültigen Mittelwerte errechnet werden). Anscheinend wirken zwei Einflüsse auf die Schilddrüse ein. Die Summierung der Folgen von Adrenalektomie und Sympathektomie ist anscheinend vom physiologischen Elend verdeckt.

c) Das Ovar zeigt dasselbe Bild wie bei nur adrenalektomierten Tieren.

Diese Befunde:

- Entdifferenzierung der verschiedenen Zellen der Hypo-

physe
- stark verminderte Tätigkeit der Schilddrüse
- degenerative Veränderung der Gonaden
gehören zum Bild des allgemeinen Verfalles. Es ist charakteristisch für das terminale Stadium sämtlicher Mangelkrankheiten (COMSA, 8), des Zustandes nach Thymektomie (8) und des experimentellen Strahlensyndroms. Bei allen Tieren fanden sich zusätzlich Anzeichen der Erschöpfung der Nebennierenrinde (Schrumpfung, vereinzelt nekrotische Zellen, Ascorbinsäure und Cholesterol nur in Spuren nachweisbar). Ob diese Erschöpfung der Nebennierenrinde einer der ätiologischen Faktoren dieses Syndroms ist, (womit alle die oben angeführten pathologischen Zustände sich dem Zustand nach Adrenalektomie annähern würden) können wir hier nicht diskutieren. Jedenfalls kennzeichnet dieser Befund das physiologische Elend schlechthin.
Die Befunde bei adrenopriven Ratten, die NaCl bekommen haben, bestätigen diese Annahme. Bei diesen Tieren ist das Ovar normal. Die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse ist konstant gesteigert. Die Hypophyse zeigt eine Vermehrung der großen Chromophoben und der "Gänseblümchenzellen", was während der ganzen Versuchsdauer zu beobachten ist.

Aus diesen Ausführungen ist ersichtlich, daß die cervicale Sympathektomie komplexe Störungen der hormonalen Homeostase zur Folge hat und nur im Kontext der Wechselbeziehungen zwischen den endokrinen Drüsen gedeutet werden kann. Wir halten es also für nötig, kurz auf verschiedene Punkte einzugehen, die auf den ersten Blick mit unserem Thema im engeren Sinn nicht zusammenhängen.

Die Signifikanz der großen chromophoben Zellen der Hypophyse

Diese Zelle ist unseres Wissens von RACADOT (39) zuerst als ein besonderer Zelltyp erkannt worden. Sie ist groß, meistens oval. Der Kern liegt meist zentral, ist rund oder oval und locker strukturiert. Das Zytoplasma ist

nach HERLANT blaßgrau-violett gefärbt. Das Zytoplasma ist homogen mit besonders kleinen Granula übersät, die nach HERLANT rot gefärbt sind. Einzelne Zellen enthalten knapp neben dem Kern einen granulierten Klumpen von hellblau gefärbten Ribosomen. Die großen Chromophoben sind hauptsächlich in denselben Zonen der Hypophyse verteilt, wo sich die thyreotropen δ-Zellen befinden. Diese Zellen nehmen intensiv an Zahl zu
- nach Adrenalektomie
- unter Einfluß des Metopirons oder Amphenons (RACADOT, 39). Das ist das wesentliche Argument zu ihrer Identifikation als corticotrope Zellen.

Diese Interpretation ist nicht allgemein. Die corticotrope Sekretion wurde oft den basophilen Zellen zugeordnet. Wahrscheinlich hat CUSHING dazu den Anlaß gegeben. Der erste Fall von CUSHING'scher Krankheit war durch ein Adenom der Hypophyse bedingt, das aus basophilen Zellen bestand. Neuere Arbeiten beschreiben aber devergent, daß in Cushing-Fällen Tumoren aus blassen (chromophoben) Zellen gefunden wurden, die besonders feine acidophile Granulationen enthalten (DECOURT und Mitarb., 13, FURTH und Mitarb., 22, NELSON und Mitarb., 34, SALASSA und Mitarb., 41). Dieselben Zellen sind unter Metopironeinfluß an Zahl und Größe intensiv vermehrt (RACADOT), ebenso nach Adrenalektomie.

In der experimentellen Literatur finden sich mehrere Jahre lang divergente Ansichten über das morphologische Bild der corticotropen Zellen. TONUTTI (43), KRACHT und SPAETHE (28) identifizierten die corticotropen Zellen mit den thyreotropen, da nach Adrenalektomie die thyreotropen Zellen Anzeichen einer intensiven Aktivierung zeigen. Man nahm an, daß die thyreotropen Zellen (alternativ?) Thyreotropin oder Corticotropin produzieren. Diese Ansicht ist kaum vereinbar mit der simultanen corticotropen und thyreotropen Anregung, wie sie in Kälte beobachtet wurde (siehe COMSA, 8). DHOMS Arbeiten demonstrieren, daß

die Anregung der thyreotropen Zellen bei adrenopriven Tieren keinen einheitlichen Vorgang äußern. Schon 24 Stunden nach Adrenalektomie sah DHOM (16) Anzeichen einer intensiven Anregung der thyreotropen Zellen. Die Zellen waren vergrößert, die Granulierung war aufgelöst und das Zytoplasma war vakuolisiert (Auftreten von "Gänseblümchenzellen"). Er deutet dies als Äußerung einer Hormonentladung. In der Folge entwickeln sich die thyreotropen Zellen nicht einheitlich. Einige bleiben vakuolisiert, ähnlich den Thyreoidektomiezellen nach Thyreoidektomie. In anderen speichern sich 6 bis 14 Tage nach der Operation die Granula wieder. Sie sind grobschollig, was die Annahme einer besonders intensiven Speicherung suggeriert. (DHOM hat allen adrenalektomierten Tieren NaCl gegeben)
Nach DHOM bezeugen diese Beobachtungen, daß nach ADAMS und SWETTENHAM nicht nur die thyreotropen Zellen mit Alcianblau gefärbt werden, sondern auch die corticotropen. Diese Zellen würden langfristig vakuolisiert und degranuliert bleiben, wie die Thyreotropen nach Thyreoidektomie. Die Thyreotropen selbst zeigen nach vorübergehender Degranulierung und Vakuolisierung im längeren Versuch Zeichen von Speicherung.

Die kurzfristige Degranulierung und Vakuolisierung sämtlicher alcianblau gefärbter Zellen - also der corticotropen und thyreotropen - suggeriert eine Annäherung an BROWN-GRANTS (5) Beobachtung, derzufolge Corticoide die Abgabe des Thyreotropins aus der Hypophyse hemmen. Die aktivierte Sekretion der alcianblauen Zellen nach Adrenalektomie könnte also zwei Einwirkungen äußern:
Die corticotropen Zellen werden aktiviert durch Ausbleiben des feed-back-Effektes, der normal von der Schilddrüse ausgeht,
die thyreotropen Zellen werden aktiviert durch Enthemmung.

Die Färbung nach HERLANT erlaubt, die corticotropen großen Chromophoben deutlich von den thyreotropen δ-Zellen zu

unterscheiden. Somit könnte also diese Frage als gelöst bezeichnet werden.

Die Wechselbeziehungen Schilddrüse-Nebenniere-Hypophyse-Gonaden

A. Einfluß der Nebenniere auf die Schilddrüse

Der hemmende Einfluß der zirkulierenden Corticoide auf die Wirkung des zirkulierenden Thyroxins ist seit langem bekannt. Corticoide (Corticosteron, Desoxycorticosteron, Cortison) vermindern die toxische Wirkung großer Mengen Thyroxin (HOEN und Mitarb.*, KINSELL*). Sie hemmen den Einfluß des Thyroxins auf den respiratorischen Stoffwechsel (BASTENIE und KOWALEWSKI*) und auf den Glykogengehalt der Leber (ABELIN und ALTHAUS*).
Zum Mechanismus dieser Wirkung der Corticoide ist folgendes bekannt:
- Cortison hemmt die Wirkung des Thyroxins auf den respiratorischen Stoffwechsel, aber nicht die Wirkung des Trijodthyronins (BASTENIE und ERMANS, 2).
Also könnte Cortison die Abspaltung des vierten Jodatoms des Thyroxinmoleküls hemmen, was heute als Vorbedingung für das Eindringen des Schilddrüsenhormons in die Zelle betrachtet wird.

- Corticoide steigern die Bindungsfähigkeit der verschiedenen Serumproteine für Thyroxin. Sie blockieren also das Thyroxin extrazellulär (DE VISSCHER und Mitarb., 14). Die eine Erklärung schließt die andere nicht aus.

B. Einwirkung der Schilddrüse auf den Einfluß der Nebennierenrinde

1. Hemmung der Wirkung der zirkulierenden Corticoide durch zirkulierendes Thyroxin

Schon ZWEMER hat 1927* gesehen, daß adrenoprive Katzen

* zitiert nach COMSA, (8)

größere Mengen Corticoide zum Überleben brauchen, wenn sie zugleich Thyroxin bekommen. Der Stickstoffverlust des adrenopriven Hundes kann mit Corticosteron verhindert werden. Wird zusätzlich Thyroxin gegeben, sind dazu größere Mengen Corticosteron nötig, als wenn Corticosteron allein gegeben wird (KOELSCHE und KENDALL, 27). (Die Hemmung der Corticoidwirkung durch Thyroxin könnte einen ähnlichen Mechanismus äußern wie der umgekehrte Weg dieser Interaktion. Nach FORTIER - siehe LABIE, PELLETIER, RAYNAUD und FORTIER, 30 - ist bei thyreopriven Ratten der Transcortingehalt des Serums vermindert und nach Thyroxininjektionen gesteigert.)

2. Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Nebenniere

Die thyreoprive Atrophie der Nebennierenrinde und ihre Hypertrophie unter dem Einfluß von Thyroxininjektionen wurde vielfach beobachtet (siehe Literatur bei COMSA, 8). Nach EARTHYL und LEBLOND hat Thyroxin diese Wirkung bei hypophysektomierten Ratten nicht (18). Der Einfluß des Thyroxins auf die Nebennieren könnte also einen "feedback-Mechanismus" ausdrücken.
Verminderte Wirksamkeit der Corticoide - relatives Hormonvakuum - Anregung der corticotropen Sekretion der Hypophyse. Ob diese Erklärung ausreicht, wissen wir nicht; denn histologisch ist die Thyroxinwirkung von der Corticotropinwirkung auf die Nebennieren verschieden: nach Thyroxin sind die Lipideinschlüsse in den Zellen der zona fasciculata aufgelöst, nach Corticotropin vermehrt (ATWELL, 1).

3. Der wechselseitige Antagonismus zwischen Sexualhormonen und Thyroxin (siehe Tabelle 4) ist in seinem Mechanismus weniger bekannt. Oestrogene sollen die Thyreotropinsekretion der Kaninchenhypophyse hemmen (BROWN-GRANT, 6) und die Bindungsfähigkeit der Serumproteine für Thyroxin steigern (ENGBRING und ENGSTRÖM, 19). Leider wurde in all diesen Versuchen Stilböstrol angewendet, das die Oestradiolwirkung nicht vollständig reproduziert (z. B. nicht auf das sexuelle Verhalten). Testosteron zeigte keine einheitliche Wirkung auf die Thyroxinbindung.

Wie die Interaktion Corticoide-Thyroxin ist auch die Interaktion Sexualhormone-Thyroxin wechselseitig. COMSAS Befunde (siehe 8) über die Wechselwirkung Thyroxin-Sexualhormone auf die Kreatinurie bei Meerschweinchen implizieren diese doppelte Richtung. Nach LANGHAM und GUSTAVSON (31) hemmt Thyroxin die Wirkung des Oestradiols auf das Vaginalepithel der kastrierten Maus.
Die neuere Literatur hat sgnifikant zum Verständnis der Interaktion Schilddrüse-Nebennieren-Gonaden beigetragen:

a) Thyroxin bewirkt Steigerung der Bindung an Corticoide (30) (und Sexualhormone?) an Transcortin, wahrscheinlich Steigerung der Transcortinkonzentration im Serum, da jedes "Transcortinmolekül" nur ein "binding site" hat (LABIE, 30), wobei das Verhältnis der freien und an Albumin gebundenen Corticoide konstant bleibt.

b) Thyroxin bewirkt Steigerung des Abbaues der Steroidhormone in der Leber durch Reduktion des A-Ringes (Aufspaltung der Doppelbindung) (YATER, URQUHART und HERBST, 47).

c) Steroidhormone bewirken Steigerung der Bindung des zirkulierenden Thyroxins an Proteine
- Corticoide und Oestradiol an die α_1-Globulinfraktion
- Testosteron an die Präalbumin- und Albuminfraktion,
wobei die Konzentration des freien Thyroxins konstant bleibt. Also halten Steroidhormone Thyroxin in einer inaktiven Form fest.

d) Wie oben bereits erwähnt, hemmt Cortison die Wirkung des Thyroxins auf den respiratorischen Stoffwechsel, aber beeinflußt die Wirkung des Trijodthyronins nicht (BASTENIE und ERMANS, 2).
Zwischen diesen beiden Beobachtungen besteht letzten Endes kein Widerspruch.

Die Wechselbeziehungen Schilddrüse-Nebennieren-Gonaden sind durch diese Beobachtungen wahrscheinlich nicht erschöpfend erklärt. Es bestehen Wechselbeziehungen, die über die Hypophyse laufen.

a) Corticoide hemmen den Einfluß des hypophysären Thyreotropins auf die Schilddrüse. Bekannte Mengen Thyreotropin steigern die ^{131}J-Aufnahme der Schilddrüse bei hypophysektomierten Ratten weniger, wenn das Tier vorher 2 mg Corticosteron bekommen hat (VERZAR und VIDOVIC, 44).

b) Corticoide hemmen die Thyreotropinsekretion der Hypophyse. BROWN-GRANT (5) beobachtete die ^{131}J-Abgabe der Schilddrüse des Kaninchens in situ (nach Erreichen der maximalen Aufnahme). Eine Cortisolinjektion hemmte die ^{131}J-Abgabe vollständig, die Radioaktivität blieb konstant. Eine Thyreotropininjektion brachte die ^{131}J-Abgabe wieder in Gang (50 Rowlands-Einheiten). Also ist die Schilddrüse (nach BROWN-GRANT) unter diesen Bedingungen gegen Thyreotropin empfindlich; folglich wirken Corticoide auf den Jodumsatz hemmend, weil sie die Thyreotropinsekretion hemmen. Allerdings ist die Dosis von 50 Rowlands-Einheiten massiv, was ein Vorbehalt gegen BROWN-GRANTS Folgerungen ist.

Im Zusammenhang mit unserem Thema:

1. Es ist anzunehmen, daß das Ergebnis aller dieser Wechselbeziehungen eben das normale hormonale Gleichgewicht zwischen diesen Drüsen ist.

2. Wir erwähnten in der Einleitung die Divergenz der Beobachtungen über die Folgen der Sympathektomie auf die Schilddrüse: Histologie und proteingebundenes Jod weisen auf eine Anregung hin, aber es gibt keine Zeichen der Anregung auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Wir haben auch beschrieben, daß in Folge der Sympathektomie gleichzeitig angeregt sind:
- die Schilddrüse,
- die Nebenniere und das Ovar, die der Schilddrüse entgegenwirken.

Eine gleichzeitige Anregung aller dieser Drüsen in Folge der Sympathektomie könnte dieses Gleichgewicht unbeeinflußt lassen, obwohl die Sekretion aller Drüsen im absoluten Wert ansteigt. Diese Erklärung wurde vorgeschlagen, um die Diskrepanz zwischen

der Anregung der Schilddrüse einerseits und dem geringen oder überhaupt nicht meßbaren Einfluß dieser Anregung auf den respiratorischen Stoffwechsel zu erklären.

Tabelle 4

Autor	Tier	Hormon	Test der Thyroxineinwirkung	Ergebnis
Sluczewski und Roth		Oestradiol Progesteron Testosteron	Metamorphose	verhindert
Jailer	Affe	Testosteron	Kreatinurie	verhindert
Comsa	Meerschweinchen	Oestradiol Testosteron	Kreatinurie	verhindert
Descein und Ermans	Ratte	Oestradiol	Verhinderung d. Thiouracil-Kropfes	größere Mengen nötig
Sanchez	Ratte	Oestradiol	Verhinderung d. Thiouracil-Kropfes	größere Mengen nötig (Thyroxin) Effiziente Dosis unverändert (Trijodthyronin)
Langham und Gustavson	Maus, kastriert	Oestradiol	Vaginalepithel	größere Mengen nötig (der Antagonismus Thyroxin-Oestradiol ist wechselseitig)

Zum Antagonismus zwischen Schilddrüse und Gonaden

(zitiert nach J. COMSA "Les antithyroidiens biologiques")

Z U S A M M E N F A S S U N G

I. Die Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie bei adrenoprivén Ratten wurden untersucht.

II. 80 Ratten im Alter von 45 bis 50 Tagen wurden auf folgende Weise operiert:

a) einseitige cervicale Sympathektomie rechts
b) bilaterale Adrenalektomie
c) Sympathektomie und bilaterale Adrenalektomie

III. Die Versuchsreihen b und c wurden unterteilt. Jeweils die Hälfte der Tiere bekam post operationem 0,15 m NaCl-Lösung zu trinken. Die Folgen der einzelnen Operationen wurden an der Hypophyse, der Schilddrüse und am Ovar untersucht.

a) die Hypophyse histologisch (Färbund nach HERLANT)
b) die Schilddrüse mittels Messung der Radiojodaufnahme
c) das Ovar histologisch

IV. Nach Sympathektomie fanden wir:

a) im histologischen Bild der Hypophyse Äußerungen der Entladung der Hormonspeicher der Adenohypophyse
b) die Radiojodaufnahme der Schilddrüse war gesteigert, und zwar rechts stärker als links;
c) das histologische Bild des Ovars war nicht eindeutig. Also äußert sich die Beschleunigung des Oestralcyclus nach Sympathektomie nicht im histologischen Bild.

V. Nach Adrenalektomie und NaCl-Substitution fanden wir:

a) keine Veränderungen des Allgemeinzustandes
b) Veränderungen der Hypophyse, die
   1. Folgen des adrenopriven Hormonvakuums (Vermehrung der großen chromophoben Zellen) und
   2. Äußerung der gesteigerten Thyreotropinabgabe (δ-Zellen entwickeln sich zu "Gänseblümchenzellen") sein könnten.

c) Anregung der Schilddrüse
d) keine signifikanten Veränderungen im Ovar.

VI. Nach Sympathektomie, Adrenalektomie und NaCl-Substitution fanden wir:

a) einen guten Allgemeinzustand der Tiere
b) in der Hypophyse Auftreten von "Gänseblümchenzellen" und Vermehrung der großen chromophoben Zellen
c) in der Schilddrüse eine verstärkte Anregung gegenüber alleiniger Adrenalektomie
d) im Ovar keine signifikanten Veränderungen.

VII. Nach Adrenalektomie ohne NaCl-Substitution sahen wir:

a) einen rapiden Verfall der Tiere, der zwischen 24 Stunden und 15 Tagen auftrat und in 24 Stunden zum Tode führte,
b) Dedifferenzierung der Hypophyse
c) in der Schilddrüse vor dem Verfall Anregung, während des Verfalles Zeichen der Degenereszenz
d) im Ovar Degenereszenzbilder.

VIII. Nach Sympathektomie und Adrenalektomie ohne NaCl- Substitution sahen wir in allen Punkten das gleiche Bild wie nach alleiniger Adrenalektomie.

IX. Es sind also in unserer Versuchsanordnung drei Faktoren wirksam:

a) die Sympathektomie
b) die Adrenalektomie - bei Tieren, die in Folge der NaCl-Substitution gesund bleiben
c) das physiologische Elend der nicht mit NaCl substituierten adrenopriven Tiere.

X. Wenn das physiologische Elend verhütet wird, summieren sich anscheinend die Folgen der Sympathektomie und der Adrenalektomie auf Hypophyse und Schilddrüse.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ATWELL, W. J. Effects of administration of cortin to hypophysectomized rats. Proc. soc. Exp. Biol. a. Med. 29: 1259, (1932)

2. BASTENIE, P. und ERMANS, A. M. Effect of cortisone on the action of thyroxine and triiodothyronine Endocrinology 62: 245, (1958)

3. BROCK, S., DOTY, G.E., KRASNO, L. et IVY, A.C. Relation of the cervical sympathetic nerves to the activity of the thyroid Endocrinology 27: 561, (1940)

4. BROLIN, S. E. Study of the structure and the hormonal reaction of the pituitary of rats exposed to cold Acta anat. Scand. Suppl. III

5. BROWN-GRANT, K. Effect of ACTH and adrenal steroids on the thyroid activity in the rabbit J. physiol. (London) 131: 58, (1956)

6. BROWN-GRANT, K. Effect of some gonadal hormons on the activity of the thyroid in the rabbit J. physiol. (London) 127: 390, (1955)

7. BROWN-GRANT, K., HARRIS, G. W. and REICHLIN, S. Influence of the adrenal cortex on the activity of the thyroid of the rabbit J. physiol. (London) 126: 41, (1956)

8. COMSA, J. — Les antithyroidiens biologiques
Paris, DOIN, (1952)

9. COMSA, J. — Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die Schilddrüse der Ratte
Pflügers Archiv
277: 16, (1963)

10. COMSA, J. — Mécanisme de la stimulation de la corticosurrénale à la suite de la sympathectomie chez le rat
Ann. d'endocrinol.
24: 393, (1963)

11. COMSA, J. — Mécanisme de l'influence de la sympathectomie cervicale sur la corticosurrénale du rat
A. R. Acad. Sci.
258: 3 575, (1964)

12. COMSA, J. — Über die neurovegetative Koordination der endokrinen Funktionen
Ann. univ. sarav., 11, (1964)

13. DECOURT, J, HERLANT, M., DAVID, M. et al. — Etude d'un adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant l'identification des cellules corticotropes chez l'homme
Ann. Endocrinol. (Paris)
24: 497 - 507, (1963)

14. De VISSCHER, M., De NAZER, P., van den SCHRIENCK, Hg. — Anomalies des proteins de transport des hormones thyreoidiennes
X. Tagung der frz. endokrinol. Ges.
Pain (1969), Masson & Cie.

15. DHOM, G., BURKERT, F. und TIETZE, H. U. Thyreoidektomiezellen des Hypophysenvorderlappens der Ratte nach Nebennierenblockade Zeitschrift für Zellforschung 57: 679, (1962)

16. DHOM, G. und TIETZE, H. U. On experimental histophysiology of the ß-cells of the rat pituitary after examinations with the performic acid-alcain blue reaction Endokrinologie, 42: 284, (1962)

17. DHOM, G. und SCHERER, H. P. Stressreaktionen am HVL der Ratte Virchows Arch. path. Anat. 336: 368, (1963)

18. EARTHLY, H. und LEBLOND, C. P. Identification of the effects of thyroxine mediated by the hypophyse Endocrinology, 66: 200, (1960)

19. ENGBRING, N. H. und ENGSTRÖM, W. W. Effect of oestrogen and testosterone on circulative thyroid hormone J. clin. endocr., 19: 783, (1959)

20. EPSTEIN, D., CANTAROW, A., FIEDLER, G. et PASCHKIS, A. Inhibition of thyroid function and ACTH in hypophysectomized rats Proc. Soc. f. exp. biol. a. med. 82: 50, (1952)

21. FONTAINE, Th. Corrélations hormonales de la glande pituitaire en fonction de son innervation sympathique chez le lapin Nancy, G. Thomas (1939)

22. FURTH, J. Experimental pituitary tumors Rec. Progr. Hormone res. 11: 221, (1955)

23. HAMMET, F. Study on thyreoid apparatur
Amer. J. anat.
32: 37, (1923)

24. HERLANT, M., DECOURT, J. Identification des cellules corticotropes dans un adénome hypophysaire ayant déterminé une maladie de Cushing
Sem. Hop., Paris, 40: 1426 - 1431, (1964)

25. JUNG, A., COMSA, J. Conséquence de l'éxtirpation du ganglion cervicale supérieur sur le cycle oestrien de rat
Ann. d'endocrinol., 18: 1010, (1957)

26. JUNG, A., COMSA, J. Conséquence de l'éxtirpation du ganglion cervicale supérieur sur l'état functionel de la corticosurrénale du rat
Ann. d'endocrinol., 19: 17, (1958)

27. KOELSCHE, G. A. und KENDALL, E. C. zitiert nach COMSA (8)

28. KRACHT, J. und SPAETHE, M. Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere; Untersuchungen über den "Hypophysenhemmstoff" p-Oxypropiophenon
Virchows Arch. path. Anat.
323: 174 und 629, (1953)

29. KRÄMER, H. Der Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Schilddrüse und Nebenniere der kastrierten Ratte
J. de physiol., 60: 478, (1969)

30. LABIE, F., PELLETIER, G., RAYNAUD, J. P., DUCOMM, P. und FORTIER, C.
Liaison transcortino-corticosteroides et interaction hypophyse-thyreoido-surrénales
X. Tagung der frz. endokrin. Ges. Pain, (1969), Masson & Cie.

31. LANGHAM, V. and GUSTAVSON, B.
Effect of the level of thyroid activity on response of ovariectomized rats
Amer. j. physiol., 150: 760, (1947)

32. LEE, M. O., BACQ, Z.M.
Failure of sympathetic extirpation to effect the basal metabolic action of adrenaline in the rat
Amer. j. physiol., 103: 637, (1933)

33. LOWE, G. E., IVY, A.C. et BROCK, S.
Effect of bilateral cervical sympathectomy on thyreoid activity
Endocrinology, 36: 130, (1945)

34. NELSON, M., MEAHIN, J.W., DEALY, J.B., MATSON, D.D., KENDALL, E. THORN G. W.
ACTH producing tumors of the pituitary gland
New England j. med. 161: 259, (1958)

35. OBERHAUSEN, E., COMSA, J.
Mécanisme des conséquences de la sympathectomie cervicale sur la thyroide
C. R. Acad. Sci., 258: 3575, (1964)

36. PIROTH, M. und COMSA, J.
Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die Hypophyse der Ratte
Tagung der D. Ges. für Pathologie Basen, (1963)

37. PIROTH, M. und COMSA, J. — Auswirkungen der cervicalen Sympathektomie auf den Hypophysenvorderlappen der Ratte
Endokrinologie (Leipzig), 46: 5 -6, (1964)

38. PIROTH, M., OBERHAUSEN, E. et COMSA, J. — L'influence du système nerveux sympathic sur les glandes à secretion interne
Path.-Biol., 12: 1000, (1964)

39. RACADOT, J. — in "Cytologie de l'adenohypophyse", Paris, CNRS, édit.(1963)

40. REINHARDT, W. — Über trophische Nervenversorgung der Schilddrüse
Virchows Arch., 254: 507, (1925)

41. SALASSA, R.M., KEARNS, T.P., KERNOHAN, J. W., SPRAGUE, R.G., Mc CARTHY C. S. — Pituitary tumors in patients with Cushings disease
J. Clin. endocr.
19: 1523, (1959)

42. SCHÄFER, H. — Der Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Nebennieren, Ovarien und Hypophyse der thyreoidektomierten Ratte
Inauguraldissertation, Homb. (1970)

43. TONUTTI, E. — zitiert nach PIROTH und COMSA (37)

44. VERZAR, F. und VIDOVIC, V. — Action of thyreotropic hormone and cortisone on the uptake of radiojodine by the thyroid
8: 321, (1952)

45. VERZAR, F. und VIDOVIC, V. — Die Wirkung von Nebennierenrindenhormon auf die Funktion der Schilddrüse
Helvet.Physiol.Acta, 9: 241, (1951)

46. WIENER, H. Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen
Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 61: 325, (1909)

47. YATER, F. E. URQUHART, J. und HERBST, A.L. Effects of Thyroid Hormones on Ring A Reduction of Cortisone by Liver
Amer. j. physiol., 195: 373, (1958)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Comsa danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei allen theoretischen und praktischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. H. Muth danke ich für die freundliche Aufnahme im Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes und Fräulein Rohr für die technische Hilfe bei der Messung der Radiojodaufnahme.

Meinen Freunden, Herrn Dr. H. Krämer und Herrn Dr. H. Schäfer danke ich für ihre Assistenz bei der Durchführung der Operationen.

L E B E N S L A U F

Am 19. März 1939 wurde ich, Bruno Kürten, als Sohn des Ingenieurs Friedrich Kürten und seiner Ehefrau Hanna, geb. Hesse, in Zweibrücken/Pfalz geboren.

Nach Besuch der Volksschule trat ich in das altsprachliche Gymnasium in Zweibrücken ein, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium nahm ich an der Universität des Saarlandes auf, wo ich im Jahre 1964 die ärztliche Vorprüfung und 1967 die ärztliche Prüfung ablegte.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich am St. Elisabeth-Krankenhaus Rodalben ab. Danach war ich 15 Monate am Pharmakologischen Institut der Universität des Saarlandes tätig. Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Evang. Fliedner-Krankenhauses in Neunkirchen.